

特開平10-226642

(43) 公開日 平成10年(1998) 8月25日

(51)Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I			
A 6 1 K 31/35 7/00	ADA	A 6 1 K 31/35 7/00	ADA	D K W	
7/06		7/06			
審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 4 頁) 最終頁に続く					
(21)出願番号	特願平9-48552	(71)出願人	000004477 キッコーマン株式会社 千葉県野田市野田339番地		
(22)出願日	平成9年(1997)2月18日	(72)発明者	片岡 茂博 千葉県野田市野田339番地	キッコーマン株式会社内	
		(72)発明者	間中 達雄 千葉県野田市野田339番地	キッコーマン株式会社内	
		(72)発明者	染谷 孝男 千葉県野田市野田339番地	キッコーマン株式会社内	
最終頁に続く					

(54) 【発明の名称】 皮膚増殖疾患の治療剤

(57) 【要約】

【課題】 皮膚増殖疾患の治療剤、化粧料の提供。

【解決手段】 ゲニステインを有効成分として含有させた皮膚増殖疾患の治療剤、化粧料。

#### 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ゲニステインを有効成分とする皮膚増殖疾患の治療剤。

【請求項2】 ゲニステインを有効成分とする皮膚増殖疾患の化粧料。

【請求項3】 皮膚増殖疾患が乾癬症、魚鱗癬症、角質化症、ふけ症である請求項1又は2記載の治療剤又は化粧料。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ゲニステインを有効成分とする皮膚疾患、特に皮膚の過増殖を伴う皮膚疾患、例えば乾癬症、魚鱗癬症、角質化症、ふけ症等の治療剤又は化粧料に関する。

##### 【0002】

【従来の技術】乾癬などの増殖性皮膚疾患は表皮交代速度が極めて遅いことが特徴である。しかし、発病のメカニズムは不明であり、このためこれらの病状に対して完全で有効な処置方法は存在していない。古くは天然タールに基づくものから、ステロイド剤やサリチル酸、プロラレン、メトレキセートはむしろ高い毒性を有し、長期間の使用では有害な副作用が生じることがある。さらに免疫抑制剤にも効果が認められているが、腎障害や高血圧症等の副作用を引き起こすという欠点がある。最近では、乾癬などの皮膚増殖疾患にビタミンD製剤も検討され、ふけに対しては殺菌剤や抗菌剤などが使用されているが、いずれも満足すべきものではない。

##### 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、皮膚科治療分野において、さらに安全で優れた皮膚増殖疾患の予防、治療剤を提供することであり、本発明者等はイソフラボンの薬効を検討した結果、ゲニステインが乾癬などの皮膚増殖疾患の予防、治療剤として有効であるという知見を得てこれを解決したのである。イソフラボン類の配糖体には表皮増殖促進効果が報告され創傷治療剤としての使用方法が開示されている（特開平1-96106）が、アグリコンであるゲニステインが逆の作用を有することについては従来全く知られておらず、ゲニステインが皮膚増殖抑制に効果のあることを見いだしたのは本発明をもって嚆矢とするものである。

##### 【0004】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明はゲニステインを有効成分として含有する皮膚増殖を原因とする皮膚疾患の治療剤、化粧料である。

##### 【0005】

【発明の実施の形態】以下本発明を具体的に説明する。

本発明の皮膚増殖疾患の治療剤、化粧料に用いられるゲニステインは、例えばW. Baker等による合成法（J. Chem. Soc., 1852, 1860, 1953年）、あるいは醤油粕や醤油油から抽出する方法（特開平5-170756）や微生物を用いた発酵法（特開昭61-247396）、さらには大豆等の豆類からの抽出によって得ることが出来る。このようなゲニステインは、遊離のものであっても、その薬理学的に許容できる塩であっても本発明に適宜使用することができ、その塩としては、例えばナトリウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩のような無機イオン、または有機ミネラル塩はアンモニウム塩、例えばモノ、ジ、トリアルキルアミンまたは、エタノールアミン、さらには、アルギニン等のアミノ酸との塩等が挙げられる。そして本発明が対象とする疾患としては、皮膚の過増殖が原因である乾癬症、魚鱗癬症、角質化症、ふけ症等があげられる。

【0006】また本発明の治療剤の使用は経口的あるいは非経口的いずれでもよく、経口投与の場合は錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、シロップ、懸濁液等が、非経口投与の場合には軟膏剤、水性液剤、ゲル化剤等が挙げられ、いずれも公知の方法で適宜調整することが出来る。これら製剤には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、分散剤、緩衝剤、界面活性剤、溶解補助剤、保存剤、乳化剤、等張化剤、保湿剤、増粘剤、香料、安定化剤、pH調整剤などの各種添加剤を適宜使用しても良い。また、例えばふけの予防等においては乳液、トニック、シャンプー、クリーム等、化粧料として調合することもできる。本発明の皮膚増殖疾患の治療剤、化粧料に含有させるゲニステインの量は、対象疾患の種類、患者の年齢、体重、適応症状、あるいはその剤型等によって異なるが、局所投与の軟膏剤、ゲル化剤、水性液剤の場合は0.001~5%（w/w）好ましくは0.01~3%（w/w）程度の範囲で配合される。また、内服剤の場合は、成人1日回数、1回量20mg~1000mg程度の投与になるよう調剤すればよい。

【0007】また、ふけの予防等にトニック、シャンプー、ローション、クリーム等、化粧料として使用する場合は、ゲニステイン純品でなく、大豆や醤油粕等から抽出したゲニステイン濃度の低い混合物であっても、この用途に支障ないものであれば使用することが出来る。さらにはまた本発明の皮膚増殖疾患の予防、治療剤には、その他の表皮増殖疾患治療成分や別の薬効を有する成分を適宜含有させることもできる。なお本発明で用いられるゲニステインは毒性が低く安全性に優れており、例えば、LD50:経口投与2g/kg（ラット）以上、腹腔内投与250mg/kg（マウス）以上であることが確認されている。

##### 【0008】

【発明の効果】本発明の皮膚増殖疾患の治療剤、化粧料は毒性が少なく、表皮の増殖抑制効果を示し、乾癬症、魚鱗癬症、角質化症、ふけ症等の治療剤又は化粧料として有効である。以下に実験例を示し本発明の効果を明確

にする。

【0009】＜実験例＞ddy系雄性マウス（30～35g）の背部の毛を刈り、更に脱毛クリームで処理した脱毛部にアセトン0.1mlに溶解したテレオシジン5 $\mu$ gを塗布すると、3日後にはその部分の皮膚が肥厚し、基底細胞層の厚さをイメージアナライザーで測定したところ、テレオシジン無塗布の場合（対照－試験群5）約19 $\mu$ mであるのに対し、塗布したもの（試験群1）は約77 $\mu$ mと約4倍になった。このモデルと同様のマウス（一群：6匹）の背部に、ゲニステイン5、10、20 $\mu$ gを0.1mlのエタノールに

溶解したものをあらかじめ塗布し、その15分後に上記と同様のテレオシジンを塗布した。（試験群2～4）3日後にこれらのマウスの皮膚を採取し、包埋、薄切、ヘマトキシリン－エオジン染色をして上皮基底細胞層の厚さを測定した。また、ゲニステイン20 $\mu$ g/0.1mlエタノール/マウス塗布のみも試験（試験群6）し、正常細胞に及ぼす影響を調べた。これらの結果を表1に示す。表中[T]はテレオシジン塗布を[G]はゲニステイン塗布を示す。

【0010】

表1

試験群	ゲニステイン添加量 $\mu$ g	基底細胞層の厚さ $\mu$ m (M $\pm$ SD)	肥厚 ( $\mu$ m)	阻害 (%)
1.[T]		76.8 $\pm$ 5.64	57.2	—
2.[G][T]	5	56.7 $\pm$ 9.96	37.2	35
3.[G][T]	10	53.1 $\pm$ 4.82	33.6	42
4.[G][T]	20	38.9 $\pm$ 3.42	19.3	61
5.対照	0	19.6 $\pm$ 0.33	—	—
6.[G]	20	19.4 $\pm$ 0.84	—	—

【0011】上記結果より、ゲニステインはテレオシジンによる表皮基底細胞の増殖を顕著に抑制し（試験群2～4、またゲニステインのみの塗布（試験群6）は何らの障害も認められなかった。なおダイゼインやゲニステイン（ゲニステインの配当体）についても同様の試験を実施したが、この活性は見られなかった。

【0012】

【実施例】以下、実施例をあげて本発明を更に詳しく説

明するが、本発明は以下の実施例によってなんら限定されるものではない。表2に示す組成（100g当り）のローションA、Bを調整し、ふけ症で悩んでいる成人20人の内、10人にローションAを、残り10人にローションBを2回/日、2週間使用してもらい、使用前とのふけの程度を比較させた。その結果を表3に示す。

【0013】

表2

ローション	A g	B g
エタノール	60.0	60.0
プロピレングリコール	5.0	5.0
ゲニステイン	0.5	—
香料	微量	微量
精製水	残余	残余

【0014】

表3

	悪化した	変化なし	やや有効	有効
A使用	0	1	2	7
B使用	0	8	2	0

【0015】また、醤油粕由来のゲニステイン含有物を 上記ゲニステインの代わりにゲニステイン含量が同じな

るように調整したローションを使用しても同様の効果を 示し、ふけの発生をよく抑制した。

---

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 7/48

A 6 1 K 7/48

// C 0 7 D 311/36

C 0 7 D 311/36

(72) 発明者 小幡 明雄

千葉県野田市野田339番地 キッコーマン  
株式会社内